

Aus der Kinderklinik der Freien Universität Berlin
(Kaiserin Auguste Victoria-Haus)

Direktor: Professor Dr. Hans Helge

**Geschlechtsverteilung
bei Neugeborenenhyperbilirubinaemie**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Olaf Enno Knoblich
Pettau/Sachsen

1973

Aus der Kinderklinik der Freien Universität Berlin

(Kaiserin Auguste Victoria-Haus)

Direktor: Professor Dr. Hans Helge

**Geschlechtsverteilung
bei Neugeborenenhyperbilirubinaemie**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Olaf Enno Knoblich
Pettau/Sachsen

Referent: Professor Dr. Leonore Ballowitz

Korreferent: Professor Dr. Egon Werner



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fach-
bereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 5.12.73

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
I. Einleitung	4
II. Methodisches Vorgehen	6
III. Darstellung der Ergebnisse in Tabellen	9
IV. Besprechung der Ergebnisse	17
a) Reifgeborene der homospezifischen Blutgruppenkonstellationen	17
b) Frühgeborene der homospezifischen Blutgruppenkonstellationen	26
c) Die heterospezifischen Blutgruppenkonstellationen	28
i) O-A-Differenz bei Reif- und Frühgeborenen	29
ii) A-Differenz unter Berücksichtigung aller Blutgruppen	35
iii) B-Differenz - Blutgruppen der Mütter O und A -	36
d) Gen-statistische Untersuchungen zu heterospezifischen Blutgruppenkonstellationen	38
e) Geschlechtsverteilung bei Rh-Sensibilisierung	40
V. Zusammenfassung	43
VI. Literaturangabe	46

I. Einleitung

Für einen Ikterus bei Neugeborenen können ursächlich verschiedene Faktoren verantwortlich sein. Neben einer in dieser Lebensperiode etwas verstärkten Blutmauserung spielt vor allem bei Frühgeborenen die Unreife der Leber eine Rolle. Sowohl die Geschwindigkeit der Bilirubinkonjugation als auch die hepatische Exkretion ist im Vergleich zu älteren Kindern und Erwachsenen verzögert. Medikamente und auch Hormone, die u.a. mit der Muttermilch aufgenommen werden, können die Intensität und die Dauer des Ikterus beeinflussen. Bestehen zwischen Mutter und Kind Blutgruppen- oder Blutfaktorenunverträglichkeiten, so kommt es als Folge des Übergangs mütterlicher Antikörper in den Feten zu einer Hämolyse mit konsekutivem Bilirubinanstieg. In einem solchen Falle spricht man von einem Icterus gravis im engeren Sinn. Die übrigen Gelbsuchtformen werden, wenn eine bestimmte Bilirubinkonzentration überschritten wird, in der Regel als Hyperbilirubinaemie bezeichnet.

Die Häufigkeit eines Icterus gravis als Manifestationsform eines Morbus haemolyticus neonatorum geht in einer Bevölkerung mit der Verteilung der Erbmerkmale Rh/rh und ABO parallel. Bei Hyperbilirubinaemien ergibt sich eine Korrelation zur Frequenz der Frühgeborenen.

In der Literatur finden sich ferner einzelne Hinweise über eine unterschiedliche Häufigkeit und Schwere der Neugeborenenengelbsucht bei Knaben und Mädchen. Speziell dieser Frage soll in der vorliegenden Arbeit an Hand der Krankenblätter der Kinderklinik der F.U.Berlin aus den Jahren 1961-1966 nachgegangen werden. In die-

sen Jahren wurde die Neugeborenenengelbsucht noch ausschließlich mit Blutaustauschtransfusionen behandelt. Es wurde weder eine Fototherapie noch eine Prophylaxe mit Phenobarbital vorgenommen.

Die gefundenen Differenzen werden mit Beobachtungen anderer Untersucher verglichen. Ferner wird nach Erklärungsmöglichkeiten für die abweichende Geschlechtsverteilung und Schwere der Neugeborenenengelbsucht bei unreifen und reifen Neugeborenen sowie bei der Mutter in der ABO-Gruppe verträglichen und unverträglichen Kindern gesucht.

II. Methodisches Vorgehen

Die wegen einer Hyperbilirubinaemie aus den Frauenkliniken eingewiesenen Reif- und Frühgeborenen wurden aufgegliedert in Fälle, bei denen eine Rh-Sensibilisierung vorlag, solche, bei denen zwischen Mutter und Kind eine ABO-Heterospezifität bestand und solche mit ABO-Homospezifität. Unter Heterospezifität versteht man in diesem Zusammenhang eine Blutgruppenkonstellation zwischen Mutter und Kind, in der das Kind eine Blutgruppe besitzt, gegen die im Serum der Mutter natürliche Antikörper vorhanden sind. Eine Homospezifität liegt vor, wenn Mutter und Kind die gleiche Blutgruppe aufweisen oder das Kind zu einer Blutgruppe gehört, gegen die im Serum der Mutter keine natürlichen Antikörper vorliegen.

Weiterhin wurde nach dem Geburtsgewicht in 5 verschiedene Gewichtsklassen eingeteilt:

1. weniger als 2000 g
2. 2001 g bis 2500 g
3. 2501 g bis 3000 g
4. 3001 g bis 4000 g
5. 4001 g bis 5000 g

Unter Frühgeborenen werden Kinder mit einem Geburtsgewicht von 2500 g und weniger verstanden und unter reifgeborenen Kinder, die ein Geburtsgewicht über 2500 g haben. Ich greife auf diese früher übliche Definition zurück, obwohl dabei nicht die Gesta-

tionszeit und der Reifegrad berücksichtigt werden, da meine Unterlagen aus den Jahren 1961 bis 1966 stammen und aus den meisten Krankenblättern keine näheren Angaben über das Gestationsalter zu entnehmen sind.

Kinder der 2. und 3. Gewichtsklasse (2001 - 2500 bzw. 2501 - 3000 g) werden gesondert gegenübergestellt. Der Einfluß des Reifegrades der Kinder auf die Höhe der Bilirubinkonzentration müßte sich in diesen beiden Gruppen gut erkennen lassen. Es ist bekannt, daß ein geringeres Geburtsgewicht und die damit verbundene Unreife der kindlichen Leber eine Bilirubinkopplungsstörung verstärkt und zu höheren Konzentrationswerten des indirekten Bilirubins führt. Außerdem fand ich in diesen beiden Gewichtsklassen eine genügend große Zahl von Säuglingen, um sie miteinander vergleichen zu können. In dieser 2. und 3. Gewichtsgruppe sind die mittleren Maximalbilirubinwerte eigens aufgeführt. (Abb. 2 und 3, Tab. III und IV)

Generell wurden nur Säuglinge, bei denen ein Gesamtbilirubinwert von über 15 mg% im Serum bestimmt wurde, ausgewertet. Der Schweregrad der Gelbsucht wurde an Hand des Serumbilirubins berücksichtigt. Dabei ist zu bedenken, daß in vielen Fällen das Maximum des Bilirubinspiegels nicht exakt durch regelmäßige Kontrollbestimmungen ermittelt, sondern nach klinischen Kriterien vermutet und bestimmt wurde. Da aber mit Ausnahme der auf einer Rh-Unverträglichkeit beruhenden Fällen fast immer zwischen dem 5. und 7. Lebenstag gemessen wurde, sind die Werte annähernd als Maximum repräsentativ. Bei den Kindern mit Aus-

tauschtransfusionen sind die echten Maximalkonzentrationen sowieso nicht mehr ersichtlich. Wäre bei ihnen keine Austauschtransfusion vorgenommen worden, würden die Werte sicher die kritische, hier als Krankheitsbeginn definierte Grenze von 15 mg% überschreiten. Die Säuglinge, die eine Austauschtransfusion erhielten, sind eigens behandelt.

Insgesamt 1131 an Hyperbilirubinaemie ohne Rh-Unverträglichkeit erkrankte Säuglinge sind in den Jahren 1961 - 1966 untersucht worden. Im gleichen Zeitraum fanden sich 347 Säuglinge mit Rh-Inkompatibilität.

III. Darstellung der Ergebnisse in Tabellen

Tabelle I zeigt die Geschlechtsverteilung aller Reif- und Frühgeborenen der homospezifischen Blutgruppenkonstellation (HOMB). Ferner ist der Anteil der mit Austauschtransfusionen behandelten Kinder angegeben.

Aus Tabelle II ist die Geschlechtsverteilung der Säuglinge der heterospezifischen Blutgruppenkonstellationen (HETB) ersichtlich.

Mit A-Differenz wird die Blutgruppenkonstellation Mutter zu Kind $O \rightarrow A$, $B \rightarrow A$ und $B \rightarrow AB$ bezeichnet, mit B-Differenz die Konstellation $O \rightarrow B$, $A \rightarrow B$ und $A \rightarrow AB$.

Die Tabellen III und IV zeigen ausgewählte Gewichtsklassen der HOMB und der HETB. Im oberen Teil dieser beiden Tabellen sind Reif- und Frühgeborene, deren Geburtsgewichte sich nur verhältnismäßig wenig unterscheiden, gegenüber gestellt, im unteren Teil die stark voneinander abweichenden Gruppen. In der Tabelle IV wird nur die A-Differenz berücksichtigt. Die mittleren Maximalbilirubinwerte sind für jede Gruppe angeführt.

In der Tabelle V wird die gefundene Geschlechtsverteilung bei Reifgeborenen mit Hyperbilirubinaemie der Geschlechtsverteilung aller Lebendgeborenen im gleichen Einzugsgebiet gegenüber gestellt.

Tabelle I: Geschlechtsverteilung bei HOMB

	alle	Einweisungen		davon Kinder mit Austausch- transfusionen		
	♀	♂	gesamt	♀	♂	gesamt
Reifgeborene in % in absoluten Zahlen	36 % 165	64 % 294	459	41 [25 %] *)	89 [30 %] *)	28 % 130
Frühgeborene in % in absoluten Zahlen	44,9 % 124	55,1 % 152	276	70 [56,4 %] *)	81 [53,2 %] *)	54,9 % 151

*) Die Zahlen in [] geben den Prozentsatz der Austauschtransfusionen, bezogen auf die Einweisungen des jeweiligen Geschlechtes an.

<u>B-Differenz</u>						
Reifgeborene in % in absoluten Zahlen	42,6 % 35	57,4 % 47	82	9 [26 %] ±)	11 [23 %] ±)	24,4 % 20
Frühgeborene in % in absoluten Zahlen	67,6 % 25	32,4 % 12	37	11 [44 %] ±)	4 [33 %] ±)	40,6 % 15
Summe						
Reifgeborene in % in absoluten Zahlen	47,3 % 139	52,7 % 155	294	63 [45,4 %] ±)	70 [45 %] ±)	45 % 132
Frühgeborene in % in absoluten Zahlen	50 % 51	50 % 51	102	26 [51 %] ±)	24 [47 %] ±)	49 % 50

*) Die Zahlen in [] geben den Prozentsatz der Austauschtransfusionen, bezogen auf die Einweisungen des jeweiligen Geschlechtes an.

Tabelle II: Geschlechtsverteilung bei HETB

alle Einweisungen			davon Kinder mit Austausch- transfusionen		
♀	♂	gesamt	♀	♂	gesamt

A Differenz

Reifgeborene

Reifgeborene in % in absoluten Zahlen	34,4 % 91	65,6 % 174	265	21 [25 %] *)	45 [26 %] *)	24,8 % 66
max. Serum bilirubin	19,21 mg%	19,9 mg%				
Frühgeborene in % in absoluten Zahlen	47,5 % 65	52,5 % 72	137	40 [61,6 %] *)	30 [41,6 %] *)	51,1 % 70
max. Serum bilirubin	19,0 mg%	19,3 mg%				

*) Die Zahlen in [] geben den Prozentsatz der Austauschtransfusionen, bezogen auf die Einweisungen des jeweiligen Geschlechtes an.

*) Die Zahlen in [] geben den Prozentsatz der Austauschtransfusionen, bezogen auf die Einweisungen des jeweiligen Geschlechtes an.

Tabelle IV: Geschlechtsverteilung bei HETB in ausgewählten Gruppen unter Angabe des max. Serumbilirubins

Geburtsgewicht 2501 - 3000 g sog. Reifgeborene
Geburtsgewicht 2001 - 2500 g sog. Frühgeborene

--	--

Tabelle V: Geschlechtsverteilung bei HOMB bei Reifgeborenen

	♀	♂	gesamt	Erwartungswert im Einzugs- gebiet Berlin-West	
	♀	♂		♀	♂
in %	36 %	64 %		48,6 %	51,4 %
in absoluten Zahlen	165	294	459	224	235
	P > 95 %				
Kinder mit einem Geburtsgewicht von 3.001-4.000 g					
in %	43,4 %	56,6 %		48,6 %	51,4 %
in absoluten Zahlen	91	174	265	129	136
	P > 95 %				
Kinder mit einem Geburtsgewicht von 2.501-3.000 g					
in %	42,2 %	57,8 %		48,6 %	51,4 %
in absoluten Zahlen	68	93	161	78	83
	P > 85 %				

IV. Besprechung der Ergebnisse

a) Reifgeborene der HOMB (Tab.I, III und V)

Männliche Neugeborene erkranken häufiger als weibliche.

Es ergibt sich eine Geschlechtsverteilung von 36 % weiblichen zu 64 % männlichen abweichend von der Geschlechtsverteilung aller Lebendgeborenen des Einzugsgebietes in den Jahren 1961 - 1966. Im statistischen Jahrbuch sind für West-Berlin 1961 - 1966 48,6 % Mädchen und 51,4 % Knaben verzeichnet. Die doppelte Standardabweichung beträgt bei den 48,6 % weiblichen Reifgeborenen $\pm 0,25$ %. Die Abweichung der Geschlechtsverteilung der in der Kinderklinik beobachteten gelbsüchtigen Reifgeborenen der HOMB erscheint mit $P > 95$ % significant. Für die Berechnung der Standardabweichung bin ich von Mittelwerten ausgegangen und habe die jeweilige Abweichung aus den Diagrammen in den wissenschaftlichen Tabellen "Geigy" abgelesen. Als significant wurde eine Abweichung angesehen, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit $P < 0,05$ war. Im Text ist in der Regel stattdessen $P > 95$ % angegeben.

In der 3.Gewichtsklasse (Geburtsgewicht 2501 - 3000 g, Tab.V) ergab sich nur ein $P > 85$ %. Da aber in der 4.Gewichtsklasse (Geburtsgewicht 3001 - 4000 g) sehr deutlich eine Mehrererkrankung der Knaben besteht, ist zu vermuten, daß dies bei Vergrößerung des Zahlenmaterials auch für die 3.Gewichtsklasse gelten dürfte (Tab.V).

Unter anderem hat SCHELLONG 1962 darauf hingewiesen, daß beim physiologischen Neugeborenen-Ikterus die Bilirubinkonzentrationen bei weiblichen und männlichen Reifgeborenen der HOMB unterschiedliche Höhen erreichen.

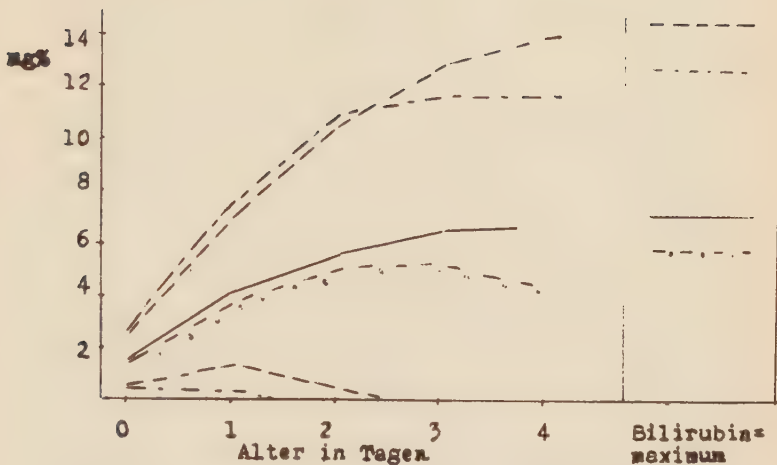


Abb. 1 (nach SCHELLONG 1962)

Mittelwerte und Grenzen des Normalbereiches (in der 95 % aller Einzelwerte liegen) im Serum von 134 reifen Knaben und 108 reifen Mädchen. Vom dritten Tag nach der Geburt an besteht ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte. Gleiches gilt für die Werte des oberen Normalbereiches.

—————	Mittelwerte der Knaben
-.-.-.-.-	Mittelwerte der Mädchen
-----	Normalgrenzen der Knaben
— — — — —	Normalgrenzen der Mädchen

SCHELLONG hat die oberen Grenzen des Normalbereiches bei Knaben mit 14,7 mg% 5,8 Tage nach der Geburt und für Mädchen mit 12,9 mg% 5 Tage nach der Geburt angegeben. Alle Bilirubinwerte, die diese Grenze überschreiten, müssen als pathologisch angesehen werden. Das mir zur Verfügung stehende Patientengut ist jedoch anders aufgeschlüsselt. Ich kann nur solche Fälle berücksichtigen, bei denen mehr als 15 mg % Bilirubin gemessen worden ist, d.h. daß bei Mädchen der Normalbereich primär stärker überschritten ist als bei Knaben. Ich kann voraussetzen, daß die Einweisungskriterien für Mädchen und Knaben die gleichen waren. Die bei meiner Art der Berechnung wegfallenden kranken weiblichen Neugeborenen mit Bilirubinmaxima zwischen 12,9 und 15 mg% kann ich errechnen, wenn ich die Gauß'sche Verteilungskurve der mir vorliegenden Werte zeichne und diese theoretisch nach links bis zu dem Wert 12,9 mg% verlängere. Etwas derartiges ist in der Abb.2 versucht worden. Man kann aus dieser Abbildung entnehmen, daß ca. 10 % weibliche Neugeborene, die den von SCHELLONG ermittelten Normbereich übersteigen, von mir nicht mitgezählt werden, weil der Krankheitsbeginn willkürlich bei 15 mg% festgesetzt worden ist.

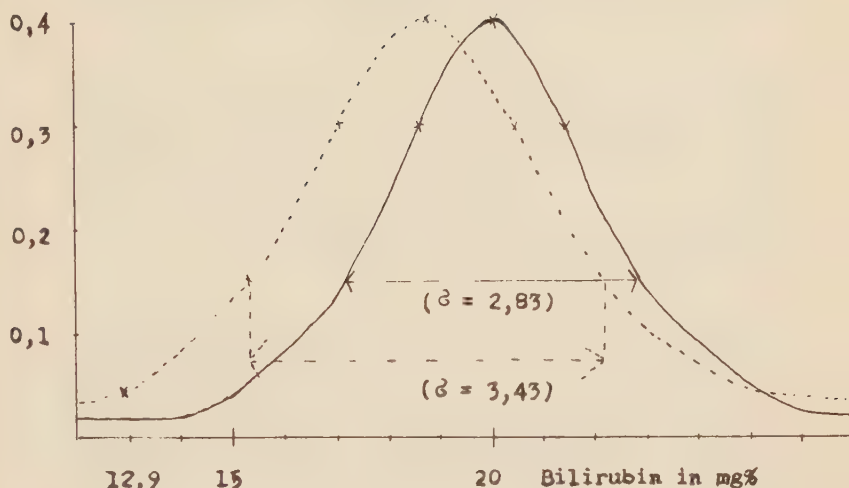


Abb. 2

Normalverteilungskurve der Patienten der Kinderklinik und Sigma-Begrenzung der mittleren maximalen Bilirubinwerte bei HOMB in der Gruppe der REIFGEBORENEN mit einem Geburtsgewicht zwischen 2501 und 3000 g.

----- ♀ ----- ♂

Auf der Abzisse sind die Bilirubinmaximalwerte beginnend im Koordinatenschnittpunkt bei 12 mg% aufgetragen, auf der Ordinate das Integral der Häufigkeitsverteilung.

Für die Knaben ist die Abweichung zwischen 14,7 und 15 mg% so gering, daß hierfür keine besonderen Berechnungen angestellt worden sind.

Die unterschiedliche Geschlechtsverteilung läßt sich z.T. auf die verschiedenen Bilirubinmaximalkonzentration weiblicher und männlicher Reifgeborener zurückführen. Bei Zurechnung von 10 % bei den Mädchen erhalte ich dennoch eine Verschiebung des Geschlechtsverhältnisses zu Gunsten der Knaben mit $P > 95 \%$.

Die Abweichung der mittleren Bilirubinmaximalkonzentration männlicher und weiblicher Reifgeborener sind nach dem Kurvenverlauf meiner Abb. 2 (in der 3. Gewichtsklasse) nicht significant. Auch wenn das Gesamtmaterial berücksichtigt wird, ergibt sich keine klare Significanz. Indessen ist der Anteil der mit einer Austauschtransfusion behandelten männlichen Reifgeborenen im Gesamtmaterial um 5 % größer als der der weiblichen. Die Verhältnisse sind in der Tab.VI noch einmal zusammengestellt. Dieser Unterschied ist significant. Für die Gewichtsklasse 3 beträgt der Anteil der Austauschtransfusionen bei den Knaben 12 % mehr als bei den Mädchen. Somit ergibt sich eine Tendenz zu schwereren Erkrankungen der männlichen Reifgeborenen.

Tabelle VI:

Der Anteil der reifgeborenen Kinder der HOMB, die mit einer Austauschtransfusion behandelt wurden, bezogen auf die Einweisungen des gleichen Geschlechts

	♀	♂	Davon Kinder mit Austauschtransfusion	
			♀	♂
alle Einweisungen	165	294	41 25 %	89 30 %
	P > 95 %			
eingewiesene Kinder der Gewichtsgruppe 2501 - 3000 g	68	93	19 28 %	37 40 %
	P > 85 %			

Die Abweichung der Geschlechtsverteilung kann damit in Zusammenhang gebracht werden, daß nur bei der HOMB Kinder der Blutgruppe O zu erwarten sind (s.Genkarte 3.39). ALLEN hat auf Grund von Untersuchungen aus den Jahren 1924 - 1958 festgestellt, daß bei Neugeborenen der Blutgruppe O mehr Knaben anzutreffen sind verglichen mit der Blutgruppe A. Seine Zahlen sind in der Tabelle VII wiedergegeben. Wenn ich in meinen Zahlen den Überschuß, den ALLEN für die männlichen Kinder der Blutgruppe O ermittelt hat, abziehe, so bleibt trotzdem eine Mehrerkrankung der reifgeborenen Knaben mit einem $P > 95 \%$ bestehen.

Tabelle VII:

Untersuchungen von ALLEN aus den Jahren 1924 - 1958

	♀	♂	gesamt
Kinder der Blutgruppe O			
in %	47,6 %	52,7 %	
in absoluten Zahlen	7148	7914	15062
Kinder der Blutgruppe A			
in %	49,3 %	50,7 %	
in absoluten Zahlen	6158	6359	12517
	P > 95 %		

Die Mehrererkrankung der männlichen Reifgeborenen der HOMB stimmt mit Ergebnissen aus der Literatur überein. Eine Übersicht gibt die Tabelle VIII. Die Begriffsbestimmung "Hyperbilirubinaemie" differiert bei den einzelnen Autoren etwas. Bei einigen Zusammenstellungen sind wahrscheinlich Frühgeborene nicht ausgenommen.

Tabelle VIII:

Geschlechtsverteilung bei Hyperbilirubinaemie unter
Ausschluß einer ABO- und Rh-Incompatibilität

Autor:	Zahl der Kinder	davon ♀	davon ♂
FISCHER	113	42 %	58 %
ZUELZER-BROWN	49	39 %	61 %
SCHELLONG	69	42 %	58 %
SCHNEEWEISS u. WIEGAND	144	34 %	66 %

b) Frühgeborene der HOMB (Tab. I, III und V)

Männliche Frühgeborene erkranken nicht häufiger als weibliche.

Die Bilirubinmaximalkonzentrationen der Frühgeborenen der HOMB sind höher als die der Reifgeborenen, unabhängig vom Geschlecht.

In der Abb. 3 ist die Verteilungskurve der Bilirubinwerte bei den Frühgeborenen aufgezeichnet. Sie ist deutlich breitbasiger als bei den Reifgeborenen (Abb.2) und es finden sich mehr Werte oberhalb 20 mg%. Die Kurve der Knaben liegt links von der der Mädchen, im Gegensatz zur Abb.2. Der Unterschied zeigt aber keine Significanz.

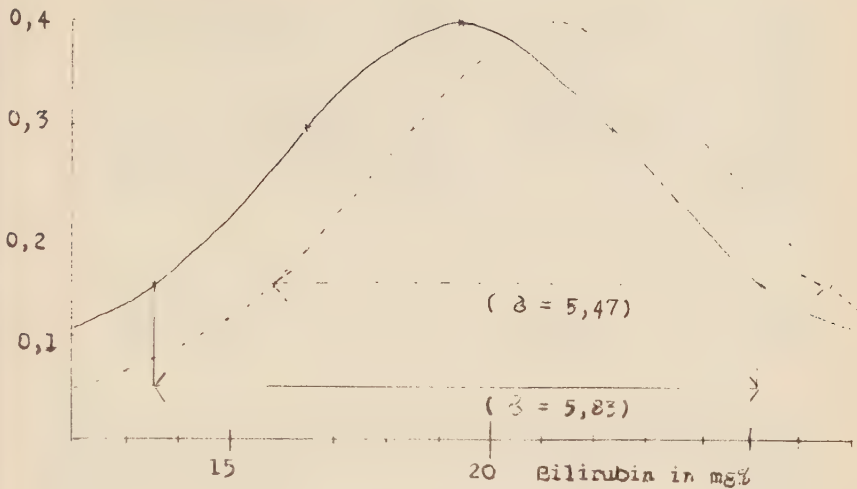


Abb. 3

Normalverteilungskurve des Serumbilirubins und Sigma-Begrenzung der mittleren maximalen Bilirubinwerte bei HOMB in der Gruppe der FRÜHGEBORENEN mit einem Geburtsgewicht zwischen 2001 und 2500 g.

----- ♀ ♂ -----

Auf der Abzisse sind die Bilirubinmaximalwerte, beginnend im Koordinatenschnittpunkt, bei 12 mg%, aufgetragen auf der Ordinate das Integral der Häufigkeitsverteilung.

SCHNEEWEISS und WIEGAND haben 1964 die Geschlechtsverteilung bei Frühgeborenen und Reifgeborenen ohne nachweisbare Blutgruppenverträglichkeit miteinander verglichen. Auch sie finden ein Überwiegen der Knaben nur bei den Reifgeborenen. Bei den Frühgeborenen haben ihre Zahlen eine große Ähnlichkeit mit den von mir ermittelten: Ein leichtes statistisch nicht signifikantes Überwiegen der Mädchen.

Auch SCHELLONG fand in einer zwar kleineren Gruppe Frühgeborener ein ähnliches Verhältnis mit nicht signifikantem Überwiegen der Mädchen.

Austauschtransfusionen sind bei Frühgeborenen prozentual wesentlich häufiger vorgenommen worden als bei Reifgeborenen, ein sicherer Unterschied zwischen Knaben und Mädchen besteht nicht. Der Prozentsatz liegt bei Mädchen um 3 % höher als bei Knaben (Tab.I).

c) Die Heterospezifischen Blutgruppenkonstellationen
(Tab.II und IV)

Primär besteht keine Verschiebung der Geschlechtsverteilung.

In der Gruppe der HETB nimmt die A-Differenz eine besondere Stellung ein. Sie wird zunächst besprochen. Dabei erscheint es sinnvoll sofort Reif- und Frühgeborene parallel zu betrachten.

i) O-A-Differenz bei Reif- und Frühgeborenen

Bei der Normalverteilungskurve des Serumbilirubins der 3. Gewichtsklasse (Abb.4) fällt auf, daß es sich um eine steile klar begrenzte Kurve handelt. Die Kurve der Mädchen liegt wenig rechts von der der Knaben.

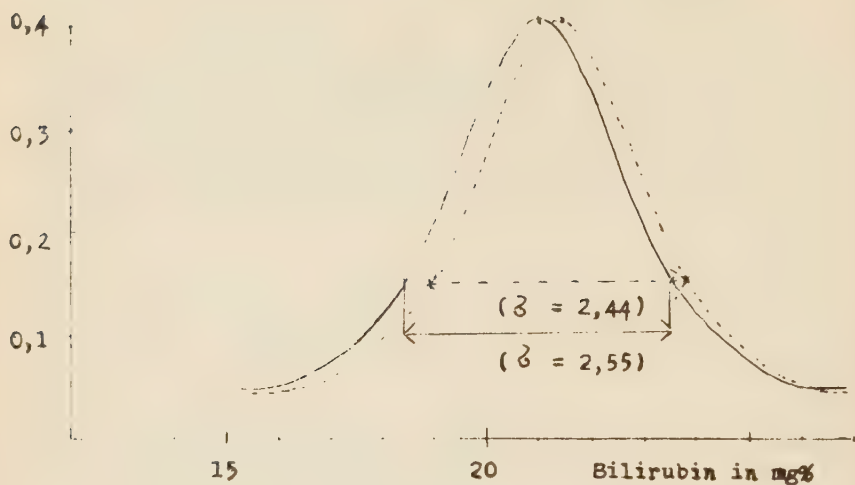


Abb. 4

Normalverteilungskurve des Serumbilirubins und Sigma-Begrenzung der mittleren maximalen Bilirubinwerte bei HETB (Mutter O, Kind A) in der Gruppe der REIFGEBORENEN mit einem Geburtsgewicht zwischen 2501 und 3000 g.

----- ♀ ----- ♂

Auf der Abzisse sind die Bilirubinmaximalwerte beginnend im Koordinatenschnittpunkt bei 12 mg % aufgetragen, auf der Ordinate das Integral der Häufigkeitsverteilung.

Die Normalverteilungskurve der frühgeborenen Mädchen (2.Gewichtsklasse) (Abb. 5) ist wesentlich breitbasiger. Der Mittelwert bei den frühgeborenen Kindern liegt niedriger als der Mittelwert bei Reifgeborenen mit O-A-Differenz. Letzterer Mittelwert liegt auch deutlich höher als der entsprechende Wert bei HOMB. Das deutet darauf hin, daß bei den reifgeborenen Kindern der HETB mit O-A-Differenz eine weitere Ursache für den Ikterus hinzukommt, der bei den übrigen Gruppen nicht vorhanden ist.

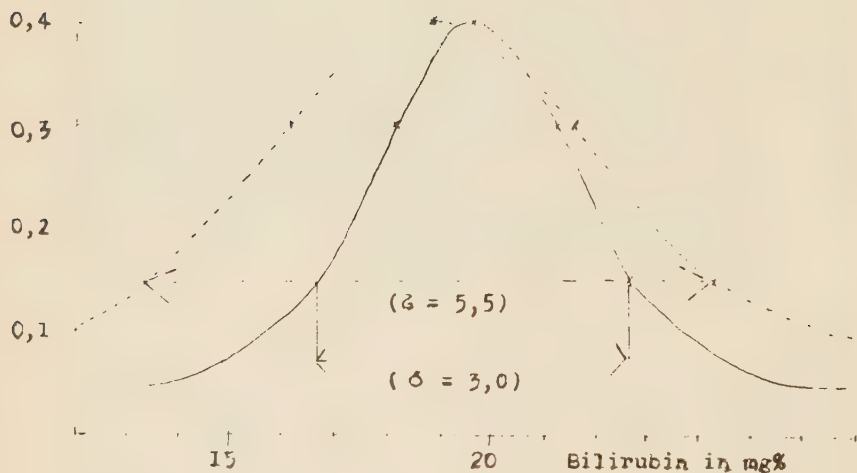


Abb. 5

Normalverteilungskurve des Serumbilirubins und Sigma-Begrenzung der mittleren maximalen Bilirubinwerte bei HETB (Mutter O, Kind A) in der Gruppe der FRÜHGEBORENEN mit einem Geburtsgewicht zwischen 2001 und 2500 g.

----- ♀ ————— ♂

Auf der Abzisse sind die Bilirubinmaximalwerte beginnend im Koordinatenschnittpunkt bei 12 mg % aufgetragen, auf der Ordinate das Integral der Häufigkeitsverteilung.

In die gleiche Richtung weist die große Zahl von Austauschtransfusionen. Bei Reifgeborenen der HOMB beträgt sie 28 %, bei Reifgeborenen der O-A-Differenz fast 53 %. Für Frühgeborene lauten die entsprechenden Zahlen ca. 45 % (HOMB) und ca. 52 % (O-A-Differenz) (Tab. IX)

Tab. IX

Vergleich der Häufigkeit von Hyperbilirubinämien bei HOMB und O-A-Differenz

	HOMB	HETB (O-A-Differenz)	Davon Kinder mit Austauschtransfusionen	
			HOMB	HETB (O-A-Differenz)
Reifgeborene (Gewichtsklasse 3-5)	459	195	130 28 %	103 52,9 %
Frühgeborene (Gewichtsklasse 1 u. 2)	276	49	151 44,9	25 51,9 %
Prozentualer Anteil der Frühgeborenen	62 %	25 %		

In der Tabelle IX läßt sich außerdem der prozentuale Anteil der Frühgeborenen bei HOMB und O-A-Differenzen ablesen. Er ist bei der O-A-Differenz significant niedriger (25 %) als bei HOMB (62 %).

PARKMAN hat 1972 bei serologisch sicher nachgewiesenem Morbus haemolyticus neonatorum auf Grund einer A-Sensibilisierung über statistisch signifikantes Überwiegen von Mädchen berichtet. Er diskutiert ursächlich die erstmals von GRUNDBACHER beschriebene stärkere Ausprägung des A-Antigens an den Erythrozyten neugeborener Mädchen im Vergleich zu neugeborenen Knaben.

Bei den von mir erfaßten Kindern läßt sich keine entsprechende Verschiebung nachweisen. Nur in einem Bruchteil bei den von mir als O-A-Differenz bezeichneten Mutter/Kind-Gruppen dürfte eine serologisch faßbare A-Sensibilisierung vorgelegen haben. BALLOWITZ konnte eine der Beobachtungen von PARKMAN entsprechende Tendenz auffinden, als sie 2 weitere Jahrgänge von Neugeboreneneinweisungen in die Kinderklinik der FU Berlin zu den von mir berechneten hinzufügte. D.h. daß sich erst durch eine Vergrößerung der Zahl der Beobachtungen die von PARKMAN angegebene Verschiebung, andeutungsweise auch bei den Reifgeborenen in Berlin erkennen läßt. Bei meinen Auswertungen fiel lediglich auf, daß die maximalen Bilirubinwerte bei reifgeborenen Mädchen bei O-A-Differenz höher lagen als bei den Knaben (siehe Abb.4).

ii) A-Differenz unter Berücksichtigung aller Blutgruppen

Bei den Reifgeborenen gehört die Mehrzahl der Mütter wenn eine A-Differenz besteht, zur Blutgruppe O. Nur ein geringer Anteil, der aus der Tabelle X zu ersehen ist, nämlich 8 % der Mütter, haben die Blutgruppe B. Bei den Frühgeborenen ist dieser Unterschied nicht so deutlich. Bei ihnen gehören 32,5 % der Mütter zur Blutgruppe B.

Tab. X

Kinder der HETB mit A-Differenz

	alle Ein- weisungen	davon Kinder der Konstellation B $\rightarrow$ A und B $\rightarrow$ AB
Reifgeborene mit einem Geburtsgewicht > 2500 g	212	17 (8 %)
Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht < 2500 g	65	16 (32,5 %)

Auch hinsichtlich der Häufigkeit der Austauschtransfusionen bestehen Unterschiede bei O-A- und B-A-Differenz in der Gruppe der Reif- und Frühgeborenen. Bei Reifgeborenen wurden sowohl bei O-A- als auch bei B-A-Differenz fast 53 % Austauschtransfusionen notwendig (Tab.II). Bei den Frühgeborenen war bei O-A-Differenz

eine Austauschtransfusionshäufigkeit von 51 % ermittelt worden gegenüber 62 % bei B-A-Differenz.

iii) B-Differenz-Blutgruppen der Mütter O und A

Bei B-Differenz verhalten sich reifgeborene Kinder wie Reifgeborene bei A-Differenz, deren Mutter zur Blutgruppe B gehört. Sie unterscheiden sich deutlich von reifen Kindern der Blutgruppe A mit Müttern der Blutgruppe O. Bei der B-Differenz besteht kein Unterschied, wenn die Mutter zur Blutgruppe O oder zur Blutgruppe A gehört. Die Häufigkeit der Austauschtransfusionen liegt bei B-Differenz bei den Frühgeborenen wieder deutlich über der der Reifgeborenen. Diese Frühgeborenen mußten in 41 %, die Reifgeborenen in 24 % einer Austauschtransfusion unterzogen werden.

Zusammenfassung der Ergebnisse der gesamten hetero-
spezifischen Blutgruppenkonstellation

Mit Ausnahme der Reifgeborenen der Blutgruppe A, deren Mütter zur Blutgruppe O gehören, unterscheiden sich die Serumbilirubinwerte in der HETB nicht sicher von der HOMB. Frühgeborene weisen - von der eben genannten Ausnahme abgesehen - auch in dieser Gruppe höhere Bilirubinspiegel auf als Reifgeborene und müssen öfters Blutaustauschtransfusionen erhalten. Bei O-A-Differenz besteht ein umgekehrtes Verhältnis, was die Zahl der Austauschtransfusionen anbelangt. Reifgeborene müssen häufiger diesem Eingriff unterzogen werden als Frühgeborene.

Eine sichere Verschiebung der Geschlechtsverteilung besteht in der HETB nicht im Gegensatz zur HOMB, bei der ja unter den Reifgeborenen die Knaben deutlich überwogen.

d) Gen-statistische Untersuchungen zur HETB

Die vorhergehende Aussage läßt sich durch die Genhäufigkeit einzelner Blutgruppen innerhalb der Bevölkerung bekräftigen. Da die Gen-Frequenz des Einzugsgebietes Berlin-West nicht vorliegt, wurde ein mittlereuropäischer Durchschnittswert (nach SPEISER) angenommen.

In der Gen-Karte I ist er auf die Mutter-Kind-Blutgruppenkonstellationen abgestellt.

In der Gen-Karte II und III findet sich die Verteilung bei den HETB.

Man kann sehr deutlich erkennen, daß bei den Reifgeborenen der Anteil Mutter O Kind A von der Normalverteilung im Sinne einer hochsignifiquanten Erhöhung abweicht.

Gen-Karte I:

Normales Verteilungsschema der Mutter-Kind-
Blutgruppenkonstellationen (nach SPEISER)

Mutter	Kind O	A	B	AB (in Prozenten)
O	18,5	[9,5]	4,5	
A	9,5	26,4	2,2	3,5
B	4,5	2,3	8,1	2,8
AB		3,5	2,8	1,7

Gen-Karte II:

Alle von mir ermittelten Neugeborenen der
heterospezifischen Blutgruppenkonstellationen

Mutter	Kind O	A	B	AB (in Prozenten)
O		[25,9]	8,1	
A			0,8	1,7
B		0,7		1,32
AB				

Gen-Karte III:

Alle von mir ermittelten Frühgeborenen der
heterospezifischen Blutgruppenkonstellationen

Mutter	Kind O	A	B	AB (in Prozenten)
O		[12,9]	6,1	
A			2,4	1,32
B		2,9		1,32
AB				

e) Geschlechtsverteilung bei Rh-Sensibilisierung

In die Kinderklinik der FU Berlin wurden in den Jahren 1961 - 1966 347 Lebendgeborene mit Rh-Erythroblastose eingewiesen. Von diesen wurden fast alle mit einer Austauschtransfusion behandelt. Unter ihnen waren 156 weiblich und 191 männlich. Dies bedeutet keine Abweichung der Geschlechtsverteilung weder bei HOMB noch bei HETB. Bei Berücksichtigung der ABO-Gruppen zeigt sich, daß weniger Kinder bei HETB erkrankten als bei HOMB, und zwar gehörten 89 % der erkrankten Reifgeborenen der HOMB und 11 % der HETB an.

Bei Einteilung in unser Gen-Verteilungsschema sieht man, daß der geringe Prozentsatz in der HETB durch die Blutgruppenkonstellation Mutter O Kind A hervorgerufen ist.

Gen-Karte IV:

Alle in die Kinderklinik der FU Berlin eingewiesenen Kinder, bei denen eine Rh-Erythroblastose bei heterospezifischen Blutgruppenkonstellationen vorlag^{*)}

Mutter	Kind O	A	B	AB (in Prozenten)
O		[2,6 ^{**)]}	1,7	
A			1,45	2
B			0,6	2,6
AB				

*) Frñhgeborene und Reifgeborene nicht differenziert

**) Bei einem Erwartungswert von 9,5 (P > 95 %)

In der Tabelle XI sind Angaben anderer Autoren zum Geschlechtsverhältnis beim Rh-bedingten Morbus haemolyticus neonatorum zusammengestellt. Keiner der Autoren findet eine signifikante Verschiebung. Meine Beobachtungen stimmen damit überein.

Tab.XI

Geschlechtsverteilung bei Rh-Erythroblastose

Autor:	Gesamtzahl	männl. %	weibl. %
Schellong	159	53,5	46,5
Fischer	83	67,0	33,0
Renkonen und Seppälä	183	59,0	41,0
Walker	2884	52,8	47,2
Cohen	3678	52,6	47,4

Kontrollwerte der letztgenannten drei Autoren
im jeweiligen Einzugsgebiet

	Gesamtzahl	männl. %	weibl. %
Renkonen und Seppälä	58688	51,5	48,5
Walker	618033	51,5	48,5
Cohen	6642	50,7	49,3

Auch die Tatsache, daß bei der Rh-Erythroblastose seltener eine HETB vorliegt, stimmt mit Angaben der Literatur überein. Es ist bekannt, daß eine HETB in einer vorangegangenen Schwangerschaft die Rh-Sensibilisierung der Mutter und damit die Erkrankung beim nächsten Kind verhindern kann. Vom Feten in die Mutter gelangte Erythrozyten werden bei einer HETB durch die natürlichen Isoagglutinine (Anti A oder Anti B) rasch abgebaut, während kindliche Erythrozyten bei einer HOMB tagelang im Kreislauf der Mutter nachweisbar bleiben. Bei einer HETB kommt es durch die baldige Elimination der kindlichen Erythrozyten nicht zur Antikörperbildung. [Diese Beobachtung führte letztlich zu den grundlegenden Untersuchungen über eine Rh-Prophylaxe durch die Injektion von Rh-Antikörpern, s.u.a. FINN, CLARKE u.Mitarb.] Dabei wurde gefunden, daß der Schutzmechanismus hauptsächlich bei der HETB Mutter O Kind A auftritt. Dies wird in meiner Arbeit ebenfalls bestätigt.

V. Zusammenfassung

An Hand der Einweisungen ikterischer Neugeborener in die Kinderklinik der FU Berlin in den Jahren 1961 - 1966 wurden Untersuchungen zur Geschlechtsverteilung bei den verschiedenen Formen des Icterus neonatorum vorgenommen. In den genannten Jahren stand zur Therapie ausschließlich die Blutaustauschtransfusion zur Verfügung. Eine Fototherapie bzw. Ikterusprophylaxe mit Phenobarbital wurde noch nicht durchgeführt. In der Regel wurden die Neugeborenen in die Kinderklinik überwiesen, wenn in den Frauenkliniken eine Hyperbilirubinaemie aufgefallen war.

Es wurden verschiedene Gruppen von Kindern miteinander verglichen.

- 1.) Solche, bei denen weder eine Blutfaktorensensibilisierung noch eine Unverträglichkeit zwischen Mutter und Kind im ABO System vorlag (homospezifische Blutgruppenkonstellation HOMB)
- 2.) Solche, bei denen ebenfalls keine Blutfaktorensensibilisierung bestand, aber eine Unverträglichkeit im ABO System (heterospezifische Blutgruppenkonstellation HETB).

In dieser Gruppe wurde in meiner Zusammenstellung nur die entsprechende Blutgruppenkonstellation berücksichtigt. Die Höhe der Anti A oder Anti B Titer im Serum der Mütter bzw. der Nachweis oder das Fehlen von Lysinen wurden nicht speziell aufgeschlüsselt.

3.) Solche mit Rh-Konstellation und Rh-Sensibilisierung der Mutter

In den 3 blutgruppenserologisch differenten Gruppen wurden die Kinder weiter nach dem Geburtsgewicht aufgegliedert, so daß Reif- und Frühgeborene gegenüber gestellt werden konnten.

Eine signifikante Verschiebung der Geschlechtsverteilung ergab sich nur bei den Reifgeborenen der HOMB mit einem Überwiegen der Knaben. Gleichzeitig waren bei den reifen Knaben dieser Gruppe die Maximalbilirubinwerte und die Zahl der Austauschtransfusionen im Durchschnitt erhöht. Bei Frühgeborenen der HOMB fand sich keine entsprechende Verschiebung der Geschlechtsverteilung oder der maximalen Serumbilirubinwerte. Insgesamt wiesen die Frühgeborenen deutlich höhere Bilirubinwerte auf als die Reifgeborenen und erhielten häufiger Austauschtransfusionen.

In den HETB nahm die Gruppe der Reifgeborenen mit O-A-Differenz eine Sonderstellung ein. Eine O-A-Differenz bestand bei den reifen ikterischen Kindern significant häufiger als es der normalen Blutgruppenverteilung in der Bevölkerung entspricht. Die maximalen Bilirubinwerte lagen deutlich höher als bei allen anderen Blutgruppenkonstellationen. Zwar ergab sich in den bearbeiteten Jahrgängen keine sichere Verschiebung der Geschlechtsverhältnisse, aber bei den Mädchen waren die maximalen Bilirubinwerte etwas höher als bei den Knaben.

PARKMAN berichtete 1972 bei besonders ausgesuchten

VI. Literatur-Verzeichnis

1. Allen, T.M. ABO Blood Groups and Rh-Iso-
Immunization.
Brit.J.prev. soc.Med. 18,
210-218 (1964)
2. Allen, T.M. ABO blood groups and sex
ratio at birth.
Brit.med.J. 1, 553-554 (1959)
3. Behrmann, S.J., J.Buettner-Janusch,
R.Heglar, H. Gershowitz and
W.L. Tew ABO (H) Blood Incompatibility
as a cause of Infertility:
A new Concept.
Am. J.Obst.Gynec. 79, 847-855
(1960)
4. Brandt, N. und B.Schneeweiss Zum klinischen Syndrom einer
ABO-Heterospezifität im Neu-
geborenenalter.
Kinderärztliche Praxis 12,
536 - 548 (1969)
5. Chan, A.C. and E.V.Sadili Anti-A and Anti-B Isoaggluti-
nin Titers in Homospecific
Pregnancy: Relation to ABO
Hemolytic Diseases.
Phil.J.Ped.16, 74-93 (1967)

6. Cohen, B.H. and
B.Glass
Further Observations on the
ABO Blood Groups and the Sex
Ratio.
Am.J.hum.Genet. 11, 274-278
(1959)
7. Cohen, B.H. and
B.Glass
The ABO blood groups and the
sex ratio.
Human Biol. 28, 20-42 (1956)
8. Damerow, R.
Morbus haemolyticus neonato-
rum infolge ABO-Incompatibili-
tät und seltene fetogene Sen-
sibilisierungen.
Ergeb.ninn.Med.Kinderheilk.
19, 131-205 (1963)
9. Dick, W.,
W.Schneider und
K. Brockmüller
Über das gegensätzliche Ver-
halten der Blutgruppen A₁ und
A₂.
Dtsch. med. Wschr. 87, 2567-
2573 (1962)
10. Finn, R.,
C.A. Clarke,
W.T.A.Donohoe,
R.B.McConnell,
P.M. Sheppard,
D.Lehane, and
W.Kulke
Experimental studies on the
prevention of Rh-haemolytic
disease.
Brit.med.J. 1, 1486 (1961)
11. Fischer, K.
Morbus haemolyticus neona-
torum im ABO-System.
G.Thieme, Stuttgart (1961)

12. Freudenberg, K. Grundriß der medizinischen
Statistik.
Schattauer, Stuttgart (1962)
13. Furuholm, U., Early Neonatal Jaundice and
H.R.Nevanlinna and Hyperbilirubinaemia and Their
K.Österlund Relation to ABO Incompatibi-
lity. Acta ~~Pediatr.~~ Scand. 56,
477-484 (1967)
14. Grundbacher, F.J. ABO hemolytic disease of the
newborn: a family study with
emphasis on the strength of the
A antigen.
Pediatrics 35, 916-924 (1965)
15. Grundbacher, F.J. Quantitative Variation of the
A Antigen at Birth: Its Signi-
ficance in ABO Hemolytic Disease
and in the Infants Development.
Acta ~~Pediatr.~~ Scand. 54, 550-556
(1965)
16. Helyn, U., Der ABO-Antagonismus zwischen
E.Gallasch und Mutter und Kind als Schutz-
H.F.Geller mechanismus bei der Rhesus-
faktorsensibilisierung.
Geburtsh.u.Frauenheilk. 24,
1053-1060 (1964)
17. Knox, E.G. and A Working Population Model
W.Walker for Haemolytic Disease of the
Newborn.
Arch.Dis.Child. 43, 562-568
(1968)

18. Lange, F.C.,
J. Schröder und
G.Hoffmann Über den Einfluß des Geschlech-
tes auf das Serumbilirubin bei
Hepatitis epidemica des Kindes.
Helv. Paed. Act. 24, 644 (1969)
19. Leikin, S.L.,
J.J.Rheingold and
J.G. Sites Frequency of ABO erythrobla-
stosis, Pediatrics 22, 65 (1958)
20. Parkman , R. The relationship of gender to
hemolytic disease of the new-
born infant.
J.Pediat. 80, 469 - 471 (1972)
21. Pettenkofer, H.J. Über die Bedeutung der ABO-
Blutgruppenunverträglichkeit
für die Entstehung des Rh-
bedingten Mhn.
Klin.Wschr. 32, 209 (1954)
22. Renkonen, K.O.,
M.Seppälä,
W.Walker and
F.Cohen Auszugsweise zitiert bei
Allen, T.M.
23. Schellong, G. Icterus neonatorum.
G.Thieme, Stuttgart (1962)
24. Schneeweiss, B.and
U.Wiegand Klinische Untersuchungen bei
Hyperbilirubinämien im Neuge-
borenenalter.
I.Mitteilung Z.Kinderheilkunde
89, 277-285 (1964)

25. Speiser, P. Die Serologie des ABO-bedingten Morbus haemolyticus neonatorum. Bibl.haemat. 20, 249-259 (1965)
26. Speiser, P. Über den immunbiologischen Schutzmechanismus gegen Rh-Bedingten Morbus haemolyticus neonatorum mit besonderer Berücksichtigung der sogenannten Ausnahmefälle des ABO-Rh-Antagonismus. Wien-Innsbruck (als Beiheft 14.Jg. Klin.Med.) (1959)
27. Valentine, G.H. ABO incompatibility and hemolytic disease of the newborn. Arch. Dis. Child. 33, 185 (1958)
28. Vogel, F. Statistische Beziehungen zwischen den ABO-Blutgruppen und Krankheiten mit Ausnahme der Infektionskrankheiten. Blut. 16, 351-376 (1968)
29. Vogel, F. und D.Strobel Über die Populationsgenetik der ABO-Blutgruppen. Acta genet. 10, 247-267 (1960)
30. Vogel, F., H.J.Pettenkofer u. W.Helmbold Über die Populationsgenetik der ABO-Blutgruppen. Acta genet. 10, 267-294 (1960)
31. Zuelzer, W.W.and F.Cohen ABO Hemolytic Disease and Heterospecific Pregnancy. Pediatric Clinic.North America (1957)

32. Zuelzer, W.W. and
E.Kaplan ABO heterospecific pregnancy
and hemolytic disease: a study
of normal and pathologic variants.
Amer.J.Dis.Child. 88, 319 (1954)
33. Zuelzer, W.W. and
A.K.Brown Neonatal jaundice.
Am.J.Dis.Child. 101, 87 (1961)

Meinen herzlichsten Dank möchte ich dem Initiator dieser Arbeit, Frau Professor Dr.L.Ballowitz, aussprechen, die in liebenswürdiger Weise auch die Durchführung geleitet hat.

Weiterhin danke ich für die Erlaubnis, Einsicht in die Krankengeschichten nehmen zu dürfen.

L e b e n s l a u f

Ich, Olaf Enno Knoblich, wurde am 6.5.45 in Pettau/Sachsen als Sohn des Landwirtschaftsrates Dr. Paul Knoblich und seiner Ehefrau Maria Knoblich geb. Fahl geboren. Nach der Flucht aus der Heimat wurde ich 1951 in Olpe/Sauerland eingeschult. Meine Reifeprüfung legte ich im Altsprachlichen Gymnasium Würzburg im Sommer 1964 ab.

Das Studium der Human-Medizin begann ich in Würzburg und bestand nach 5 vorklinischen Semestern das Physikum. Die klinischen Semester studierte ich in Düsseldorf und Berlin. Das medizinische Staatsexamen bestand ich an der Universität Düsseldorf im Sommer 1971 mit sehr gut.

Ich arbeitete jeweils vier Monate als Medizinalassistent auf der inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Rottenburg an der Laaber und auf der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Moosburg. Während der letzten Monate meiner Medizinalassistentenzeit an der Universitätskinderklinik der FU (Kaiserin-Auguste-Victoria-Haus) hatte ich die Gelegenheit, an meiner Dissertation weiter zu arbeiten.

Nach meiner Approbation bin ich seit November 1972 als Assistenzarzt auf der neurologischen Abteilung des Nervenkrankenhauses des Bezirks Oberfranken in Bayreuth tätig.

